

养心复脉口服液治疗早搏的临床与实验研究^{*}

樊巧玲¹ 许惠琴¹ 李 飞¹ 祁晓华¹ 汤粉英²

内容提要 目的:评价养心复脉口服液对于早搏的治疗效果。方法:用养心复脉口服液治疗各类早搏患者 30 例,同期设心律平对照组 30 例进行观察,并就该方对实验性心律失常的影响进行了动物实验研究。结果:临床观察表明治疗组的抗早搏作用与对照组相当,在改善患者症状方面明显优于对照组($P < 0.01$),且未见明显毒副作用。实验研究显示养心复脉口服液可降低氯仿致小鼠的室颤率,推迟乌头碱、氯化钡、冠状动脉结扎等引起的大鼠室性早搏、室性心动过速、心室颤动的出现时间,或缩短心律失常的持续时间、降低室性早搏的发生率,与空白对照组比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:养心复脉口服液是临床治疗各类早搏疗效较好、服用方便、毒副作用低的中药制剂。

关键词 养心复脉口服液 早搏 抗心律失常

Clinical and Experimental Study of Effect of Yangxin Fumai Oral Liquid in Treating Patients with Extrasystole FAN Qiao-ling, XU Hui-qin, LI Fei, et al *Nanjing University of TCM, Nanjing (210029)*

Objective: To evaluate the therapeutic effect of Yangxin Fumai Oral Liquid (YFOL), a Chinese herbal medicine for nourishing heart and restoring pulse, in treating patients with extrasystole. **Methods:** The effect of YFOL was observed in treating 30 patients with different kinds of extrasystole and compared with that in 30 patients treated by propafenone. The effect of YFOL on experimental arrhythmia was studied in animals as well. **Results:** Clinical observation showed that the effect of YFOL against extrasystole in the two groups was similar, but the YFOL group showed better effect in symptom improvement ($P < 0.01$) with no marked side-effects. Experimental study showed that YFOL could reduce the chloroform induced ventricular fibrillation occurrence in mice, delay the initiating time of ventricular extrasystole, tachycardia and fibrillation induced by aconitine, BaCl_2 and coronary artery ligation in rats, or shorten the lasting time of arrhythmia, reduce the attacking rate of ventricular extrasystole. There was significant difference in comparing with the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** YFOL is a good and convenient Chinese herbal preparation for different kinds of extrasystole with low toxic and side-effects in clinical practice.

Key words Yangxin Fumai oral liquid, extrasystole, anti-arrhythmia

我们在总结多年临床实验经验的基础上,研制了治疗早搏的中药新制剂——养心复脉口服液。于 1996 年 8 月~1999 年 2 月间治疗各类早搏患者 30 例,另设心律平对照组 30 例进行对比观察,并做了相关的抗心律失常药效学研究,现报道如下。

临 床 研 究

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 早搏诊断标准 参照元柏民主编的《心

血管病诊断标准》^[1]。

1.1.2 早搏严重程度标准 参照全国中西医结合防治冠心病、心绞痛、心律失常研究座谈会制订的心律失常严重程度及疗效参考标准^[2]。

1.1.3 原发病诊断标准 冠状动脉粥样硬化性心脏病、病毒性心肌炎、高血压性心脏病、风湿性心脏病等原发病的诊断标准,参照卫生部药政司《中药新药临床研究指导原则》(第一辑,1993 年)及 1.1.2。

1.2 资料 治疗组(养心复脉口服液)30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 19~65 岁,平均 46 岁;病程 9 个月~8 年,平均 4.25 年;30 例中冠心病 11 例,病毒性心肌炎 6 例,风湿性心脏病 4 例,高血压性心脏病 5 例,原因不明(含神经官能症)4 例;早搏严重程度:重

^{*} 江苏省教育委员会自然科学基金资助项目(No.95070)

1. 南京中医药大学(南京 210029) 2. 南京中医药大学第一附属医院

度 5 例,中度 22 例,轻度 3 例。对照组(心律平)30 例,男 21 例,女 9 例,年龄 20~64 岁,平均 44.6 岁,病程 4 个月~9 年,平均 4 年,30 例中冠心病 8 例,病毒性心肌炎 11 例,风湿性心脏病 2 例,高血压性心脏病 3 例,原因不明(含神经官能症)6 例,早搏严重程度:重度 4 例,中度 23 例,轻度 3 例。两组资料经统计学处理差异无显著性($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法 治疗组用养心复脉口服液(由党参 15g 丹参 30g 郁金 12g 徐长卿 15g 五味子 10g 炙甘草 4g 苦参 10g 组成,由南京中医药大学药剂教研室提供),每次 1 支(10ml,相当于生药 32g),每天 3 次口服,对照组服用心律平片(江苏宜兴制药厂,批号 970526),每次 150mg,每天 3 次口服。两组疗程均为 4 周。患者用中药治疗期间停用其他抗心律失常或相关药物,部分已经服用大剂量抗心律失常西药的患者,则逐渐减量至停药。

2.2 观察方法 每周观察 1 次,内容包括早搏频率、心率、血压、舌象、脉象以及心悸等自觉症状的变化,心电图(ECG)与 24h 动态心电图(DCG)治疗前后对比。

3 结果

3.1 疗效标准 参照全国中西医结合防治冠心病、心绞痛、心律失常研究座谈会心律失常严重程度及疗效参考标准制订疗效标准如下:显效:治疗后症状消失,末 2~3 次心脏听诊及 ECG 未见早搏,ST-T 正常,或 DCG 示早搏减少 75% 以上,且早搏均为单发,ST-T 正常者。有效:治疗后症状明显改善,心脏听诊及 ECG 偶见早搏,但较治疗前减少 50% 以上或减轻一度,或 DCG 示早搏次数虽较前减少 75% 以上,但仍有连发早搏,ST-T 正常或压低 0.05mV 者;或 DCG 示早搏次数较治疗前减少 50% 以上,且均为单发、单一形态、ST-T 正常或压低 0.05mV 者。无效:治疗后未达到上述标准者。

3.2 治疗结果 服药 4 周后,治疗组 30 例中,显效 14 例,有效 12 例,无效 4 例,总有效率 86.7%;对照组 30 例中,显效 13 例,有效 10 例,无效 7 例,总有效率 76.7%。延长疗程至 6 周时,治疗组总有效率增至 90.0%,对照组无变化。经 Ridit 检验,两组疗效差异无显著性($P > 0.05$)。

3.3 主要症状变化 我们将早搏患者的临床主要表现和重要的兼夹症归纳为下列 5 组症状,两组药物对心悸、胸闷或痛两组主要症状的消除及改善率差异无显著性,而对气短乏力、烦躁失眠、头晕纳差 3 组症状的改善情况,治疗组明显优于对照组。见表 1。

表 1 两组治疗前后主要症状的变化比较 (例)

组别	症状	例数	消失	好转	无变化	有效率(%)
治疗	心悸怔忡	28	22	3	3	89.3
	胸闷或痛	26	10	14	2	92.3
	气短乏力	25	12	11	2	92.0*
	烦躁失眠	19	9	7	3	84.2*
	头晕纳差	23	8	13	2	91.3*
对照	心悸怔忡	26	17	6	3	88.5
	胸闷或痛	23	16	4	3	87.0
	气短乏力	26	8	7	11	57.7
	烦躁失眠	16	3	6	7	56.3
	头晕纳差	26	5	9	12	53.8

注:与对照组比较 χ^2 检验, * $P < 0.01$

3.4 毒副作用 治疗组服药后未出现不良反应,对照组 30 例中有 6 例分别发生恶心呕吐、头痛眩晕等症状,2 例发生房室传导阻滞,两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

实验研究

1 材料

1.1 药物及试剂 养心复脉口服液,其生药浓度为 3.76g/ml,由南京中医药大学药剂教研室提供。氯仿,上海试剂一厂,批号:940729。乌头碱(aconitine, Aco), MO. 63718, USA。氯化钡(BaCl₂),南京化学制剂厂,批号:890494。盐酸普罗帕酮片(心律平),江苏宜兴制药厂,批号:970526。水合氯醛,中国上海制剂一厂,批号:911028。戊巴比妥钠,上海化学试剂采购供应站分装厂,UNION 进口分装,批号:960122。乌拉坦,上海曹杨第二中学化工厂,批号:940301。

1.2 实验动物 昆明种小鼠、SD 大鼠,均由南京中医药大学动物实验中心提供,合格证(苏动(质):97003)。

1.3 仪器 心电图机(ECG-6511),NIHON KOHDEN CORPORATION。微量灌注泵(TXT01),上海医疗器械厂。动物人工呼吸机 DH-1,浙江医科大学医疗仪器实验厂。

2 方法和结果

2.1 对氯仿诱发小鼠心室颤动的保护作用 选取健康昆明种小鼠 80 只,雌雄各半,体重 26~28g,随机均分为 4 组,每组 20 只。即空白对照组(生理盐水 20ml/kg,心律平组 0.1g/kg,养心复脉小剂量组(养心复脉小):36g/kg,养心复脉大剂量组(养心复脉大):72g/kg。各组每天按 20ml/kg 灌胃给药 1 次,连续给药 3 天。末次给药 1h 后,参考文献^[3]将各小鼠放入含有 3ml 氯仿棉球倒置的 600ml 烧杯内(每换 1 只小鼠添加 0.5ml 氯仿),当小鼠吸入氯仿至呼吸停止时,立

表 2 养心复脉口服液对氯仿诱发小鼠心律失常的作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	室颤动物数	室颤率(%)
空白对照	20	—	17	85
心律平	20	0.1	3	15*
养心复脉小	20	36.0	6	30*
养心复脉大	20	72.0	5	25*

注:与空白对照组比较(χ^2 检验),* $P < 0.01$
即打开胸腔,观察小鼠心脏活动节律,记录各组小鼠产生心室颤动的动物数。结果见表 2。

2.2 对乌头碱致大鼠心律失常的保护作用 选取健康 SD 大鼠 40 只,雌雄各半,体重(200±20)g,随机均分为 4 组,每组 10 只。即空白对照组:生理盐水 10ml/kg;心律平组 0.16g/kg;养心复脉小剂量组 19g/kg;养心复脉大剂量组 38g/kg。各组每日按 10ml/kg 灌胃给药 1 次,连续给药 1 周(以下分组及给药方法相同)。末次给药 30min 后,参考文献⁽⁴⁾方法用乌拉坦 1.2g/kg 腹腔注射麻醉,仰位固定后作气管插管,并作右侧颈动脉插管,以备给乌头碱用。描记正常大鼠 ECGⅡ导联,若灌注前有心律失常则弃之不用。开启微量灌注泵,用浓度为 1μg/0.1ml 的乌头碱进行

表 4 养心复脉口服液对 BaCl₂ 致大鼠心律失常的作用 ($s, \bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	VPB 出现时间	VT 出现时间	心律恢复正常时间	ECG 恢复正常时间
空白对照	10	—	18.9±11.9	45.0±23.3	568.3±287.7	854.4±256.4
心律平	10	0.16	88.1±50.2**	148.8±90.2**	417.5±246.2*△	667.5±320.5△
养心复脉小	10	19.00	63.2±45.3**	177.5±114.3**	442.9±108.5*	563.4±109.6**
养心复脉大	10	38.00	40.6±28.6**	128.0±84.9*	223.9±193.3**△	301.4±188.3**△

注:与空白对照组比较(t 检验),* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与养心复脉小剂量组比较,△ $P < 0.01$

用 末次给药 30min 后,参考文献^(3,5)方法用戊巴比妥钠 0.6g/kg 腹腔注射麻醉,仰位固定后作气管插管,以备接人工呼吸机;于大鼠第 3~4 肋间开胸,剪断第 4 肋骨,并剪破心包膜,将心尖部向上轻翻,用 3/8Cr3×6 型不锈钢针将 3-0 型丝线置于冠状动脉左前降支下(约距左前降支顶端 2mm 处),将心脏复位,恢复 15min 后,测定 ECG(在此期间若出现心律失常,则弃之不用),再次暴露心脏,结扎冠状动脉左前降支,结扎后每 5min 测量 1 次 ECG,连续测量 30min,以观察大鼠出现早搏的情况。结果见表 5。

表 5 养心复脉口服液对冠脉结扎致大鼠心律失常的作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	早搏发生率(%)						早搏最大发生率(%)
			5	10	15	20	25	30(min)	
空白对照	10	—	70	90	50	60	80	50	90
心律平	10	0.16	20	40	20	40	20	30	40*
养心复脉小	10	19.00	30	50	40	40	30	30	50*
养心复脉大	10	38.00	20	50	20	10	40	40	50*

注:与空白对照组比较(χ^2 检验),* $P < 0.01$
万方数据

表 3 养心复脉口服液对乌头碱诱发大鼠心律失常的作用 ($\mu\text{g}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	乌头碱致大鼠心律失常的剂量		
			VPB	VT	VF
空白对照	10	—	2.70±1.00	4.83±1.80	12.80±1.71
心律平	10	0.16	4.61±2.40*	7.35±4.81	15.31±2.35*
养心复脉小	10	19.00	6.26±3.71**	10.91±3.76**	17.73±4.93**
养心复脉大	10	38.00	8.49±3.99**	11.01±4.97**	18.84±6.44**

注:与空白对照组比较(t 检验),* $P < 0.05$,** $P < 0.01$
大鼠颈动脉输入,速度为每分钟 1μg/0.1ml。同时监测心电图,分别记录室性早搏(VPB)、室性心动过速(VT)、室颤(VF)出现的时间,并折算成相应的乌头碱的剂量。结果见表 3。

2.3 对 BaCl₂ 致大鼠心律失常的保护作用 末次给药 30min 后,参考文献⁽⁴⁾方法用 10% 水合氯醛 0.3g/kg 腹腔注射麻醉,仰位固定后作气管插管,并作右侧颈外静脉插管,备用。描记正常大鼠 ECGⅡ导联。由颈外静脉注入 10% BaCl₂ 溶液 0.25ml/kg,10s 内缓慢注完。同时监测 ECG,分别记录 VPB 和 VT 出现时间、心律和 ECG 恢复正常时间。结果见表 4。

2.4 对冠状动脉结扎致大鼠心律失常的保护作

讨 论

早搏是一种常见的异位心律,一般人群的发生率为 3.6%~5.0%,在各种心律失常中,约占 12.3%~27.2%⁽⁶⁾。近年的研究资料表明,室性早搏是心性猝死的一个重要预测指标,约占 83% 的猝死患者有室早病史⁽⁷⁾,因而对早搏予以积极的治疗,有着十分重要的临床意义。目前临床常用的抗早搏化学合成药物虽然具有特异性强、作用快速等优点,但伴随治疗作用的同时常会出现一些较为严重的毒副反应。据文献报道,所有抗心律失常药物都可能程度不同地使一些患者用药前的心律失常加重或导致新的心律失常,不同抗心律失常药物致心律失常的发生率为 6%~36%⁽⁸⁾。

我们临床观察发现早搏的中医病理虚实互见,颇为复杂,但以心气不足、血脉瘀滞为基本特征。据此研制了体现益气养心、行气活血法的治疗早搏的纯中药制剂——养心复脉口服液。方中党参益气补心,丹参

活血养血,宁心安神,二药配伍,补心气,养心血,通心脉,宁心神,共为君药,徐长卿、郁金行气活血,助君药以加强行血通脉之功,同为臣药,炙甘草补气养心,五味子宁心安神,苦参定志益精,均为佐药,炙甘草调和药性,兼作使药。诸药相合,共成益气养心,行气活血,宁神定悸,通调血脉之功,不仅与早搏心气不足,血脉瘀阻,心神不宁之病理甚为合拍,而且方中诸药均具有改善心肌营养或不同程度的抗心律失常作用。由于气血同调,病证同治,所以临床用于各类早搏均收到了较为满意的疗效。多数患者服用养心复脉口服液 1 周内即可见早搏次数减少;与此同时,心气不足,血脉瘀滞的现象——心悸怔忡、胸闷或痛、气短乏力、烦躁失眠、脉细弱结代等症状亦随之有明显改善,其综合疗效优于对照组,服药期间无 1 例出现不良反应,而对照组 30 例中有 8 例发生不良反应,两组的不良反应发生率差异有显著性,与文献报道⁽⁶⁾相符。药效研究结果显示,养心复脉口服液对于氯仿、乌头碱、BaCl₂、冠状动脉结扎等引起的小鼠、大鼠的室性心律失常具有明显的保护作用,具体表现为降低氯仿致小鼠的室颤率,推迟大鼠室性早搏、室性心动过速、心室

万方数据

颤动的出现时间,或缩短心律失常的持续时间和降低室性早搏的发生率,与心律平组相似,与空白对照组相比差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$),为本方在临床上用于早搏的治疗提供了实验依据。

参 考 文 献

1. 元柏民. 心血管病诊断标准. 北京: 学苑出版社, 1991: 33.
2. 陈贵廷. 最新国内外疾病诊断标准. 北京: 学苑出版社, 1991: 220—224.
3. 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 754—758.
4. 可君, 翁世艾, 张贵卿, 等. 粉防己碱对实验性心律失常的作用. 中国药理学报 1981; 2(4): 235—237.
5. 汪永孝, 谭月华, 盛宝恒. 环原黄杨碱 A 抗心律失常的作用. 中国药理学报 1989; 10(5): 389—393.
6. 胡大一. 抗心律失常药物的致快速心律失常作用. 中华心血管病杂志 1990; 18(3): 147—148.
7. 陈家天. 心律失常与临床心脏电生理学. 厦门: 厦门大学出版社, 1989: 176—179.
8. 杨钧国. 心律失常的近代概念. 上海: 上海科学技术出版社, 1990: 77—78.

(收稿 2000-03-01 修回 2000-11-05)